

ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización de pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes

Patients characterization with autoimmune liver diseases

Harlim Rodríguez Rodríguez^I, Marcia Samada Suárez^{II}, Julio César Hernández Perera^{III}, Teresita Pérez González^{IV}, Zucel Danay Cruz Hernández^V, Lisset Barroso Márquez^{VI}

I Especialista de I Grado en Gastroenterología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

II Especialista de II Grado en Gastroenterología, Doctor en Ciencias Médicas, Profesor Titular, Investigador Titular. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

III Especialista de II Grado en Medicina Interna, Doctor en Ciencias Médicas, Profesor Titular, Investigador Titular. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

IV Especialista de I Grado en Gastroenterología. Hospital Iván Portuondo. San Antonio de los Baños. Artemisa, Cuba.

V Especialista de I Grado en Gastroenterología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

VI Especialista de II Grado en Gastroenterología, Instructor. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades hepáticas de etiología autoinmune son causa de hepatopatías crónicas capaces de progresar a la cirrosis hepática en dependencia del estadio al momento del diagnóstico y de la respuesta o no al tratamiento.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y prospectivo, con el objetivo de definir las características clínicas y demográficas de los pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes atendidos en la consulta de Hepatología del CIMEQ, entre noviembre del 2010 y junio del 2013. **Resultados:** De 46 pacientes estudiados la entidad más frecuente fue la hepatitis autoinmune (59 %) seguida por

el síndrome de solapamiento (17 %). El 66.7 % de los pacientes presentaron cirrosis compensada al momento del diagnóstico de hepatitis autoinmune y del 50 % de los que tenían cirrosis biliar primaria. El 80 % de los pacientes con colangitis esclerosante primaria y el 37.5 % de los que tenían síndrome de solapamiento presentaron cirrosis compensada. **Conclusiones:** Predominó el sexo femenino y la cuarta década de la vida en los casos diagnosticados. La etiología más frecuente fue la hepatitis autoinmune y más de la mitad de los pacientes se encontraban en estadio de cirrosis compensada al momento del diagnóstico. En la evaluación final todos los grupos etiológicos tenían pacientes con cirrosis hepática descompensada. **Palabras clave:** enfermedades hepáticas autoinmunes, cirrosis hepática.

ABSTRACT

Introduction: The liver diseases of autoimmune etiology are cause of chronic hepatopathies able to progress to the cirrhosis in dependency of the stage to the moment of the diagnostic and of the answer or no to the treatment. **Methods:** It realized a descriptive study, retrospective and prospective, with the aim to define the clinical and demographic characteristics of the patients with autoimmune hepatic illnesses attended in the outpatient of Hepatology at CIMEQ, between November of the 2010 and June of the 2013. **Results:** Of 46 patients studied the most frequent entity was the Autoimmune Hepatitis (59 %) gone on down the Overlap Syndrome (17 %). The 66.7 % of the patients presented compensated cirrhosis to the moment of the diagnostic of Autoimmune Hepatitis and of the 50 % of which had Primary Biliary Cirrhosis. The 80 % of the patients with Primary Sclerosing Cholangitis and the 37.5 % of which had overlap syndrome presented compensated cirrhosis. **Conclusions:** It predominated the female and the fourth decade of the life in the cases diagnosed. The most frequent etiology was the autoimmune hepatitis and more than half of the patients found in stage of compensated cirrhosis to the moment of the diagnostic. In the final evaluation all the etiologic groups had patients with compensated liver cirrhosis. **Key Words:** Autoimmune liver diseases, liver cirrhosis.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hepáticas autoinmunes incluyen tres entidades bien definidas en cuanto a diagnóstico, pronóstico y tratamiento: la hepatitis autoinmune (HAI), la cirrosis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP); y otras no tan bien establecidas como el síndrome de solapamiento.

De acuerdo a su historia natural, cuando no se controlan estas enfermedades evolucionan invariablemente a una cirrosis hepática (CH), momento donde muchas veces el único tratamiento eficaz es el trasplante hepático⁽¹⁻³⁾.

En Cuba no se cuenta con estudios de incidencia y prevalencia de este grupo de enfermedades hepáticas, lo que sería muy importante para precisar la evolución de estos pacientes, de esta forma optimizar la conducta terapéutica y así evitar o retrasar la progresión de la enfermedad a la CH.

El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas y demográficas de un grupo de pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes evaluados en la consulta de Hepatología del CIMEQ.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y prospectivo en todos los pacientes con diagnóstico de enfermedad hepática autoinmune que acudieron a la consulta de Hepatología del Hospital CIMEQ en el período comprendido entre noviembre 2010 y junio 2013.

De una población de 52 pacientes se estudiaron 46 de ellos mayores de 18 años, que presentaban una enfermedad hepática autoinmune. A estos se les aplicó un modelo de recolección de datos donde se recogió la información del momento del diagnóstico y se le indicaron complementarios para definir el estadio de la hepatopatía. A todos los pacientes se le aplicaron los criterios diagnósticos de cada entidad y de esta forma se confirmó la etiología.

Para la recopilación de la información, previo consentimiento informado del paciente, se confeccionó una base de datos con las variables establecidas y se procesaron en el programa SPSS versión 19.0.

Las variables utilizadas fueron: etiología de la enfermedad hepática autoinmune, edad, sexo, forma de presentación, estadio de la enfermedad hepática al momento del diagnóstico y a la evaluación.

Los resultados se presentaron como media \pm desviaciones estándar para variables cuantitativas y como porcentaje para las variables categóricas. Se utilizó la prueba de Kruskal Wallis para la comparación de la edad según la etiología de la enfermedad autoinmune.

RESULTADOS

De las enfermedades hepáticas autoinmunes estudiadas la HAI fue diagnosticada en 27 pacientes (59 %). Como segunda causa se presentó el síndrome de solapamiento en ocho pacientes (17 %). La CBP y la CEP se diagnosticaron en seis (13 %) y cinco (11 %) pacientes, respectivamente.

En relación con la distribución de la etiología según el sexo, en el grupo de HAI todos fueron mujeres 27 (59 %), al igual que en la CBP con seis pacientes (13 %). También predominó el sexo femenino en la CEP y en el síndrome de solapamiento. Tabla 1.

Tabla 1. Etiología de la enfermedad autoinmune según sexo.

Etiología	Femenino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
HAI	27	58,7	0	0	27	58,7
CBP	6	13,0	0	0	6	13,0
CEP	4	8,7	1	2,2	5	10,9
Solapamiento	6	13,0	2	4,4	8	17,4
Total	43	93,4	3	6,6	46	100

HAI: Hepatitis autoinmune, CBP: Cirrosis biliar primaria, CEP: Colangitis esclerosante primaria.

Al analizar la edad según los grupos etiológicos vemos que la edad promedio en la HAI fue de 36,1 años (edad mínima de 18 años y máxima de 74 años). En el caso de la CBP y la CEP la edad promedio fue muy similar, 47,5 y 48 años, respectivamente. En el síndrome de solapamiento la edad promedio fue de 45,3 años (edad mínima de 31 años y máxima de 64 años). Entre estos grupos no se demostró diferencias significativas ($p = 0.11$). Tabla 2.

Tabla 2. Etiología de la enfermedad autoinmune según edad.

Etiología	Edad promedio (años)	Edad mínima (años)	Edad máxima (años)
HAI (n=27)	36,1±16,2	18	74
CBP (n=6)	47,5±8,6	39	64
CEP (n=5)	48,0±12,4	32	65
Solapamiento (n=8)	45,3±10,7	31	64
Total (n=46)	40,5±14,8	18	74

$p = 0.11$

En la Tabla 3, se muestra la relación entre la etiología y la forma de presentación al momento del diagnóstico de la enfermedad. Las formas de presentación más frecuentes en los pacientes con diagnóstico de HAI fueron la hipertransaminasemia en 11 pacientes (41 %), seguido de la hipertransaminasemia más el íctero en 10 pacientes (37 %). En la CBP el debut fue variado, los pacientes se distribuyeron de manera similar en las diferentes formas de presentación, mientras que el 60% de quienes padecían CEP se mostraron con íctero más dolor. En los pacientes con síndrome de solapamiento predominó el debut con hipertransaminasemia más íctero (50 %).

La mayoría de los pacientes se encontraban cirróticos al momento del diagnóstico. En el grupo de la HAI 18 (66,7 %) tenían una CH compensada, tres (11,1 %) debutaron por complicaciones mayores de la CH, cuatro (14,8 %) se encontraban en fase de hepatitis crónica y dos (11,1 %) presentaron fallo hepático agudo.

La mitad de los pacientes con CBP (50 %) tenían una hepatitis crónica al debut, mientras que el resto tenían una CH compensada. En el grupo de la CEP el 60 % tenían una CH compensada.

Tabla 3. Relación entre la etiología de la enfermedad hepática autoinmune y la forma de presentación al momento del diagnóstico.

Forma de presentación	HAI		CBP		CEP		Solapamiento	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Íctero	1	4	1	17	1	20	1	13
Hipertransaminasemia e Ictero	10	37	2	33	0	0	4	50
Hipertransaminasemia	11	41	1	17	1	20	2	25
Hipertransaminasemia y astenia	2	7	1	17	0	0	0	0
Íctero y dolor	0	0	0	0	3	60	0	0
Otras	3	11	1	17	0	0	1	13
Total	27	100	6	100	5	100	8	100

De los pacientes con síndrome de solapamiento, cuatro (50 %) estaban en fase de hepatitis crónica e igual número con cirrosis. Solo uno de ellos estaba en fase descompensada de su CH. Tabla 4.

Tabla 4. Estadio de la enfermedad hepática al momento del diagnóstico.

Estadio al debut	HAI		CBP		CEP		Solapamiento	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Fallo hepático agudo	2	7	0	0	0	0	0	0
Hepatitis crónica	4	15	3	50	1	25	4	50
Cirrosis compensada	18	67	3	50	3	75	3	38
Cirrosis descompensada	3	11	0	0	1	25	1	12
Total	27	100	6	100	5	100	8	100

Como se observa en la tabla 5, en relación al estadio de la enfermedad al momento de la evaluación, de los 27 pacientes con HAI, 48 % tenían una CH compensada, 33% presentaban una CH descompensada y sólo 19 % se mantenían con hepatitis crónica. De los seis enfermos estudiados con diagnóstico de CBP, 50 % estaban en fase de hepatitis crónica, el resto presentaban cirrosis y uno de ellos en fase descompensada.

De los cinco pacientes con CEP, cuatro (80 %) presentaban CH descompensada; de ellos tres tenían colangiocarcinoma. En el caso del síndrome de solapamiento, de ocho pacientes, tres (37,5 %) tenían hepatitis crónica y el resto presentaban CH, tres de ellos descompensada.

Tabla 5. Estadio de la enfermedad hepática al momento de la evaluación.

Estadio actual	HAI		CBP		CEP		Solapamiento	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hepatitis crónica	5	19	3	50	1	20	3	37,5
Cirrosis compensada	13	48	2	34	0	0	2	25
Cirrosis descompensada	9	9	1	16	4*	80	3	37,5
Total	27	100	6	100	5	100	8	100

*Tres de los pacientes presentaron colangiocarcinoma.

DISCUSIÓN

De los pacientes estudiados con diagnóstico de hepatopatía autoinmune la mayoría tenía una HAI (59 %), seguido del síndrome de solapamiento (17 %). Estos resultados se corresponden con lo descrito internacionalmente^(1,2). Se estima que la enfermedad de mayor incidencia es la HAI y que aproximadamente 18 % tienen un solapamiento^(1,4).

Según las Guías Prácticas Británicas para el manejo de la HAI, esta entidad es de tres a cuatro veces más frecuente en las mujeres jóvenes, aunque se pueden diagnosticar en pacientes mayores de 60 años⁽⁵⁾.

En el presente estudio la totalidad de los enfermos con HAI fueron del sexo femenino y la edad media de 38 años. Esto se corresponde con lo reportado a nivel mundial en relación al sexo y a la edad⁽⁶⁾. En una publicación realizada en el 2009 por investigadores de Arabia Saudita la edad media de los pacientes con HAI fue de 32,3 años y el 75,7 % fueron del sexo femenino⁽⁷⁾.

En el caso de la CEP predomina, según la literatura, en los hombres de edad media (alrededor de 40 años)⁽¹⁾. Un trabajo realizado en México en el año 2004 señala cómo esta entidad ocurre generalmente en hombres, (aproximadamente el 70 %) entre los 20 y 40 años, con una edad promedio de 39.4 años⁽⁸⁾.

Llama la atención que en este trabajo predominaron las mujeres portadoras de esta afección. Aunque sólo fueron cinco pacientes, los resultados no se corresponden con lo reportado a nivel mundial. Son pocos los reportes que muestran esta proporción, como uno realizado en Chile en el año 2005 donde los pacientes evaluados tuvieron mayor frecuencia de mujeres (64%) con edad promedio de 45 años (rango 16 a 73 años)⁽⁹⁾.

También las mujeres predominaron en el síndrome de solapamiento (67,5 %). Valdría la pena analizar que en este caso todos los pacientes tuvieron un patrón de solapamiento de HAI con CBP, hecho que pudiera explicar esta tendencia con respecto al sexo.

No hubo diferencias significativas en el comportamiento de la edad media de las diferentes etiologías. En general estas enfermedades son más frecuentes entre la tercera y cuarta década de la vida, como ya se ha comentado; aunque la HAI puede presentarse, además, en niños y adolescentes^(2,10,11).

En la literatura revisada sobre HAI se reportan diferentes formas de presentación. En algunos casos se muestran como un aumento de las enzimas hepáticas y en otras como una hepatitis viral aguda típica (con íctero e hipertransaminasemia). Sin embargo, en la mayoría prevalece la hipertransaminasemia asintomática^(6,10,12), lo que coincide con lo reportado en el presente estudio, seguido de la que se asoció al íctero, este es el patrón que más se describe en la literatura mundial; es por eso que en ocasiones se confunde con el cuadro clínico de una hepatitis viral aguda.

La hipertransaminasemia asociada al íctero fue la forma clínica más habitual en la CBP. Es esperado este comportamiento ya que se trata de una afección colestásica crónica⁽³⁾. Parés y colaboradores determinaron que en la mayoría de los casos sintomáticos predomina el síndrome icterico y el aumento de la FA y la GGT^(13,14). No obstante, en la actualidad va siendo más frecuente el diagnóstico de las formas silentes y asintomáticas^(15,16).

En las series revisadas la CEP puede ser asintomática, debutar con íctero y dolor abdominal, o como un cuadro diarreico crónico como consecuencia de su usual

asociación con la colitis ulcerosa^(17,18). Según Morales y colaboradores en un estudio del 2004 la forma de presentación inicial más habitual fue con dolor abdominal, prurito e íctero⁽¹⁹⁾. Similares resultados se reportaron en este estudio donde poco más de la mitad de los pacientes debutaron con íctero y dolor abdominal. Es decir, todos estaban sintomáticos o con alteraciones analíticas.

El síndrome de solapamiento puede presentarse indistintamente con manifestaciones colestásicas o no. En la mayoría de los trabajos revisados predomina el solapamiento HAI-CBP que se sospecha por la asociación de hipertransaminasemia y colestasis^(1,20), lo que coincide con los resultados obtenidos en esta investigación.

En cuanto al estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico, en este estudio la mayoría de los pacientes se encontraban cirróticos, sobre todo en fase compensada. Esto pudiese estar relacionado con varios factores:

Primero, estas enfermedades en los estadios iniciales pueden ser asintomáticas y pasar desapercibidas.

Segundo, en los casos sintomáticos se pueden confundir con otras hepatopatías, como hepatitis agudas virales y tóxicas, y con ello, con frecuencia se demora el diagnóstico; y de esta forma progresa la enfermedad.

En un estudio de HAI realizado en España en el 2012, sólo el 30 % tenía CH al momento del diagnóstico. El resto se encontraba en fase de hepatitis crónica y una pequeña minoría debutó como un fallo hepático agudo⁽¹²⁾.

Es importante señalar que las dos pacientes del presente estudio que debutaron con un fallo hepático agudo por HAI, se les realizó el diagnóstico a tiempo y tuvieron buena respuesta al tratamiento inmunosupresor, lo que permitió no tener que realizar trasplante hepático de urgencia. Al momento de la evaluación se encontraban en fase de hepatitis crónica con remisión de la enfermedad.

En relación a la CBP, cada día son más los enfermos que se diagnostican en su forma clínica silente o asintomática; que se corresponde en la mayoría de las veces con el estadio de hepatitis crónica^(3,14).

En la literatura se pueden hallar conclusiones controvertidas con respecto a los estadios de presentación de la CEP al momento del diagnóstico. Existen estudios que reportan un mayor número de casos con CH, sobre todo porque el curso asintomático favorece la progresión de la fibrosis y el diagnóstico en fases más avanzadas⁽¹⁾. Sin embargo en otros estudios se ha visto mayor prevalencia de diagnóstico en estadios iniciales de la enfermedad, quizás por un mayor conocimiento de la entidad en esas áreas geográficas⁽⁸⁾.

Al analizar el estadio de la enfermedad al momento de la evaluación se constató que en todos los grupos etiológicos se presentaron enfermos con CH descompensada. Esto pudiese estar relacionado con el Programa de trasplante hepático del CIMEQ (iniciado en el año 1999). Muchos pacientes son remitidos de otras provincias para su evaluación como candidato a este procedimiento.

Poco más de un tercio de los pacientes con HAI presentaban CH descompensada. Está establecido que cuando la enfermedad no responde al tratamiento sigue su curso natural, o sea, evoluciona a CH y sus complicaciones^(5,6,11).

Por otra parte, sólo 10 % de los pacientes con CBP habían presentado complicaciones mayores de la CH. Consideramos que esto puede estar en relación con un mayor conocimiento de la entidad y con la disponibilidad del ácido ursodesoxicólico (AUDC), un tratamiento que ha modificado en gran medida la historia natural de esta afección^(3,21).

Similares resultados han sido reportados por diferentes autores. Parés y colaboradores en un estudio de supervivencia a largo plazo realizado en el 2006, demostró que el tratamiento con AUDC retrasa el progreso histológico de la enfermedad y por lo tanto evita la progresión a CH^(1,21).

En el grupo de la CEP predominaron los que durante la evaluación actual tenían una CH descompensada. A tres de ellos se le injertó un colangiocarcinoma que fue la

causa fundamental de descompensación y mortalidad. Esta complicación es considerada la más temida en este grupo de enfermos, tanto es así que en una revisión del 2011 se plantea que entre 8 y 18 % de los pacientes con esta afección se le inserta esta neoplasia maligna durante el primer año de realizado el diagnóstico. En estos casos el pronóstico es muy malo y la supervivencia media es inferior al año^(17,22).

En cuanto al síndrome de solapamiento menos del 40 % de los casos presentaron CH compensada. Se reporta, que de todas las hepatopatías autoinmunes, es de las peor definidas en la literatura; por lo que en ocasiones el diagnóstico se demora. Se añade, además, que al coexistir características de dos entidades no tiene una buena respuesta al tratamiento. Todas estas son razones que explican por qué muchos casos evolucionan a la CH y sus complicaciones^(1,23).

CONCLUSIONES

En el estudio predominó el sexo femenino y la cuarta década de la vida, y el diagnóstico más frecuente fue la hepatitis autoinmune, en relación al debut predominaron la hipertransaminasemia con o sin íctero en la hepatitis autoinmune y en el síndrome de solapamiento. Más de la mitad de los pacientes se encontraban es estadio de cirrosis compensada al momento del diagnóstico y en la evaluación todos los grupos etiológicos presentaron pacientes con cirrosis hepática descompensada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Parés A. Anticuerpos antitissulares en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas autoinmunes. Barcelona, España. Gastroenterol Hepatol. 2008;8(2):7-16.
- 2- Rodrigo R. Hepatitis autoinmune. En: Berenguer J editor. Gastroenterología y Hepatología. Tercera Edición; Editora Elsevier Science. Barcelona; 2002. p. 630-7.
- 3- Chaparro M, Moreno JA, García LC, Moreno R. Enfermedades colestásicas crónicas Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. Medicine. 2008;10(12):777-83.

-
- 4- Invernizzi P, Lleo A, Podda A. Interpreting Serological Test Diagnosing Autoimmune Liver Diseases. *Sem Liv Dis.* 2007;27:161-72.
 - 5- Gleeson D, Heneghan M. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut.* 2011;60:1611-29.
 - 6- Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Prevención de efectos adversos. *Hepatology.* 2010;51(2):193-213.
 - 7-Fallalak H, Akbar H, Qari Y. Autoimmune hepatitis: Single center experience of clinical presentation response to treatment and prognosis in Saudi Arabia. *Saudi Gastro.* 2010;16(2):95-9.
 - 8- Morales G, Zavala C. Colangitis esclerosante primaria. *Rev Médica Sur Méx.* 2004;8(2):234-6.
 - 9- Orellana I, Valera JM, Nei C, Poniachik J, Berger Z, Latorre R. Colangitis esclerosante primaria: revisión de 12 años en dos centros de referencia. *Rev Méd Chile.* 2005;133:776-80.
 - 10- Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterol.* 2010;139:58-72.
 - 11- Morillas RM, Planas R. Hepatitis autoinmune. En: Montoro MA, García JC editores. *Problemas comunes en la práctica clínica.* 2da edición; Edita Asociación Española para el Estudio del Hígado. Madrid, España; 2012. p. 747-57.
 - 12- Tejedor M, Martín RM, Martínez J, Albillos A. Avances en la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis autoinmune. *Medic.* 2012;11(9):541-8.
 - 13- Parés A. Presentation and natural history of primary biliary cirrhosis in Spain: experience over 35 years. *J Hepatol.* 2008;35(2):287-90.

-
- 14- Parés A. Historia natural de la cirrosis biliar primaria. Barcelona, España. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31(8):500-7.
- 15- Czaja AJ. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *Journ Hepatol.* 2012;56(5):1181-8.
- 16- Parés A, Rodés J. Cirrosis biliar primaria. Otras causas de colestasis crónica en el adulto. En: Berenguer J editor. *Gastroenterología y Hepatología. Tercera Edición;* Editora Elsevier Science. Barcelona; 2002. p. 674-9.
- 17- Parés A. Colangitis esclerosante primaria: diagnóstico, pronóstico y 22tratamiento. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34(1):41-52.
- 18- Pons F, Crespo J. Colangitis esclerosante primaria. En: Berenguer J, Bruguera M, García M, Rodrigo L, editores. *Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares.* Edita Asociación Española para el Estudio del Hígado. Madrid, España; 2001. p. 229-37.
- 19- Morales G, Zavala C. Colangitis esclerosante primaria. *Rev Médica Sur Méx.* 2004;8(2):240-2.
- 20- Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S, Enders F, Silveira M, Talwalkar J, et al. Autoimmune Hepatitis – PBC Overlap Syndrome: A Simplified Scoring System May Assist in the Diagnosis. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:345-53.
- 21- Lindor K. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med.* 2007;357(15):1524-9.
- 22- Fevery J, Verslype C, Lai G, Aerts R, Van SW. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci.* 2007;52:3123-35.
- 23- Mallo N, López R, Campos J. Síndrome overlap hepatitis autoimmune-cirrosis biliar primaria: a propósito de un caso. Santiago de Compostela, España. *An Med Interna.* 2008;25(3):122-4.

Recibido: 2 septiembre 2014

Aceptado: 8 octubre 2014

Harlim Rodríguez Rodríguez. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. 216 y
11 B, Siboney, La Habana, Cuba.

Correo electrónico: harlimrr@infomed.sld.cu